

消化器系の機能に対する Labetalol の影響

大鹿英世 八田慎一

竹村晴夫 田中 護

札幌医科大学薬理学講座 (主任 田中護教授)

Influences of Labetalol on the Function of Mammalian Digestive System

Hideyo OHSHIKA, Shinichi HATTA, Haruo TAKEMURA
and Mamoru TANAKA

Department of Pharmacology, Sapporo Medical College
(Chief: Prof. M. Tanaka)

Influences of labetalol, an alpha and beta adrenoceptor blocking agent, on the function of mammalian digestive system were investigated.

1) Large amounts of labetalol (200 mg/kg, p.o., 10 mg/kg, i.v.) delayed gastrointestinal transit in mice. From the results of experiments on isolated intestine, these retardations of transit might have been caused by the nonspecific relaxing action of labetalol on the smooth muscle of the digestive tract.

2) Intravenous administration of labetalol (10 mg/kg) caused a temporary increase of intragastric pressure in rats and intraluminal pressure in rabbit jejunum.

3) Labetalol suppressed histamine-induced contraction of isolated guinea-pig ileum. In Shay rats, an increased secretion of gastric juice by histamine (50 mg/kg, i.c.) was inhibited by labetalol (10 mg/kg, i.v.) which had no effect on the gastric secretion.

4) Administration of labetalol (10 mg/kg, i.v.) produced an increase in salivation of mice.

5) Labetalol had no effect on bile secretion and biliary excretion of BSP in rats.

From the above results, it seems likely that labetalol, in addition to its alpha and beta adrenoceptor blocking action, may have a relaxing action on smooth muscle, an enhancing action on salivation and an antihistaminic action.

(Received April 10, 1980 and accepted May 26, 1980)

1 緒 言

Labetalol は, Farmer *et al.*¹⁾ によって α および β adrenoceptor の遮断薬としての作用を有することが明らかにされた薬物である。その後この遮断作用は, 多くの動物実験^{2,3)} により確認され, かつこの薬物の循環器系への影響は, その降圧剤としての利用目的から, 殊に詳細に検討されてきている^{4,5)}。その反面, この薬物投与後の消化器系の機能に対する影響については, 未だよく知られていない。本研究は, 消化器系全般に対するこの薬物の作用を検討する目的で行なわれた。

2 実験材料および実験方法

2.1 実験材料

実験には, ICR 系雄性マウス (18~24 g), Wistar 系雄性ラット (190~340 g), Hartley 系雄性モルモット (250~

300 g) および雑種雌雄白色ウサギ (2.6~3.2 kg) をそれぞれ使用した。

Labetalol HCl, すなわち 5-{1-hydroxy-2-[(1-methyl-3-phenylpropyl) amino] ethyl} salicylamide HCl, (以下 Labetalol と略す) は, 生理食塩水に溶解したものを用いたが, 例外として経口投与するさいには, 0.25% hydroxyethyl cellulose (Natrosol 25 OH) に懸濁させたものを使用した。

2.2 実験方法

2.2.1 消化管運動についての実験

2.2.1.1 腸管内輸送能

20 時間絶食させたマウスを一群 6 匹として実験を行った。Labetalol の経口投与 60 分後もしくは labetalol, phentolamine または propranolol 尾静脈内投与直後に, 5% 活性炭の 10% gum acacia の懸濁液をマウス当たり 0.2 ml 経口投与した。活性炭投与 30 分後にマウスを殺し,

直ちに幽門部を結紮したのち、胃と小腸の全体を摘出し、小腸全長に対する活性炭の移行率を求めた。

2・2・1・2 生体内胃および小腸運動

24時間絶食させたラットを、urethane (1.5 g/kg, s.c.) 麻酔下で開腹し、先端にゴム球を装着したポリエチレンチューブ (内径 2 mm) を、幽門括約筋部と十二指腸胆管開口部との中間より胃内に約 1.5 cm 挿入し、これを十二指腸壁で、筋層に糸をかけ、チューブの根元を固定した。腹腔を閉じたのち、切開創を通して体外に導いたチューブの断端より 37°C の温水を約 1 ml 注入し、記録される胃内圧が約 4 cm H₂O となるように調節した。次にチューブ端を圧トランスデューサー (東洋ボールドウィン, LPU-0.1-350-0-II) に接続し、胃内圧の変化を manometer (日本光電 MP-3 A) を介して記録計 (日本光電, WI-130) で記録した。

また、ウサギの空腸内にゴム球つきのチューブを肛門側に向って約 5 cm 挿入し、前述したラットの胃の場合と同様にして空腸の内圧の変化を記録した。

2・2・2 摘出腸管を用いた実験

2・2・2・1 ウサギ摘出回腸

24時間絶食させたウサギの摘出回腸を、Magnus 槽の 37°C Tyrode 液中に懸垂し、自動運動をキモグラフィオンを用いて等張性に記録した。実験中は、混合ガス (5% CO₂, 95% O₂) を通気した。

2・2・2・2 モルモット摘出回腸

24時間絶食させたモルモットの摘出回腸について、ウサギ摘出回腸と同様の方法により、acetylcholine, nicotine および histamine による収縮に対する labetalol の作用を検討した。また Magnus 槽の Tyrode 液中に懸垂したモルモット回腸に、Paton⁶⁾ の方法にしたがい電気刺激 (0.1 Hz, 0.2 msec., 20 V) を加えた時の腸管収縮を、FD ビックアップ (日本光電, SB-1 T) を介して記録計に記録した。

2・2・3 唾液、胃液、胆汁分泌について

2・2・3・1 唾液分泌

マウスを urethane 麻酔 (1.8 g/kg, s.c.) し、Richter⁷⁾ の方法により唾液分泌量を測定した。マウスを濾紙 (TOYO,

Table 1 *Effects of labetalol, phentolamine and propranolol on propulsion of charcoal meal in the intestine of mice*

	Dose (mg/kg)	Propulsion of charcoal meal (%) Mean ± SEM (n=6)	p value
Oral administration			
Saline	0.2 (ml)	66.1 ± 4.8	
0.25% Natrosol	0.2 (ml)	62.4 ± 3.5	
Labetalol	10	78.9 ± 5.6	
	50	60.2 ± 3.3	
	100	59.9 ± 4.2	
	200	45.8 ± 2.9	p < 0.05
Parenteral administration			
Saline (i.v.)	0.2 (ml)	79.8 ± 5.2	
Labetalol (i.v.)	1	79.8 ± 5.2	
	3	75.9 ± 7.5	
	10	50.9 ± 6.0	p < 0.05
	30	37.4 ± 9.0	p < 0.05
Phentolamine (i.v.)	1	85.5 ± 5.7	
	10	61.4 ± 4.4	
Propranolol (i.v.)	1	67.2 ± 7.3	
	10	59.5 ± 9.2	
Phentolamine (i.p.)	1		
plus propranolol (i.v.)	1	87.9 ± 6.8	
Phentolamine (i.p.)	10		
plus propranolol (i.v.)	10	56.5 ± 5.1	p < 0.05

P values: compared with saline-treated group.

Drugs were given 60 min before the charcoal meal orally or shortly before the meal parenterally.

No. 3) 上に腹位に置き, labetalol を尾静脈内に投与後 5 分毎に濾紙を移動させ, 唾液でぬれた部分の面積を記録した. 分泌量は, 薬物投与後に得られた唾液のスポットの面積として表わした³⁾.

2.2.3.2 胃液分泌

48 時間絶食させたラット (260~340 g) を用い Shay *et al.*⁸⁾ の方法にしたがい, ether 麻酔下で開腹し, 胃幽門部を結紮後, 一旦腹壁を閉じた. 4 時間後に再び開腹し, 胃を摘出して胃液量ならびに総酸度を測定した⁹⁾. Labetalol は, 1 mg および 10 mg を, 幽門部を結紮した直後に股静脈より投与した. また別の動物群では, histamine 50 mg/kg を皮下注射し, 直ちに股静脈より labetalol 10 mg/kg を投与し, 2 時間後に胃を摘出して, 胃液量と総酸度を測定した.

2.2.3.3 胆汁分泌

ラット (190~260 g) を urethane (1.5 g/kg, s.c.) で麻酔し, 開腹して総胆管にポリエチレンチューブを挿入し, 5 時間の胆汁流出量ならびに BSP の排泄量を測定した. Labetalol の投与を, i) 実験の 24 時間前に, 200 mg/kg を経口的に, あるいは, ii) 実験時に, 10 mg/kg を股静脈内に行った.

3 実験結果

3.1 消化管運動について

3.1.1 腸管内輸送能

Labetalol は, マウスを用いた実験で, 100 mg/kg 以下の経口投与量, もしくは 3 mg/kg 以下の静脈内投与量では, 炭末の腸管内移動に影響を与えなかった. 経口投与量が 200 mg/kg もしくは静脈内投与量が 10 mg/kg 以上になると, 炭末の移動は対照群に比べて有意に抑制された (Table 1). Labetalol の静脈内投与により炭末の移動が抑えられたマウスでは, 肉眼的に明らかな胃膨満と, 炭末の著しい胃内残留とが認められた. Phentolamine (α 受容体遮断薬) と propranolol (β 受容体遮断薬) を各 10 mg/kg 同時投与した時にも, 炭末移動の抑制が認められた (Table 1).

3.1.2 生体内胃および小腸の運動

ラットの胃の内圧の変動は, labetalol の静脈内投与直後から亢進した (Fig. 1, Table 2). すなわち 10 mg/kg の labetalol を投与されたラットでは, 投与後直ちに運動の亢進を意味するところの内圧の変動幅の増大がみられ, かつ筋緊張 (tonus) の増大を意味する基線の上昇が認められた. これらはほぼ 10 分間持続した. また, 1 mg/kg を静脈内に投与したラットでも, 軽度の胃内圧の上昇が, 5 例中 3 例に認められた.

ウサギの空腸においても, 10 mg/kg の labetalol の静

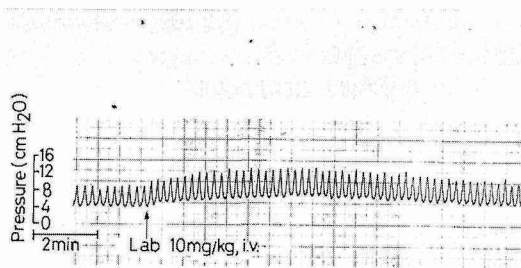


Fig. 1 Effect of labetalol on intragastric pressure of rat.

Labetalol (Lab) was given into the rat femoral vein.

Table 2 Effects of labetalol (10 mg/kg) on intragastric pressure in rats

Rat No.	Pressure before labetalol administration	Pressure after labetalol administration
1	5 (cm H ₂ O)	10.7 (cm H ₂ O)
2	2	9.5
3	6	10.5
4	4.2	9.2
5	3	10.0
6	5	7.0
7	3	6.0
Mean \pm SEM	4.0 \pm 0.5	9.0 \pm 0.7

脈内投与は, ラット胃と同様に運動の亢進と緊張の増大を惹きおこした (Fig. 2).

3.2 摘出腸管を用いた実験

3.2.1 ウサギ摘出回腸

ウサギ回腸の自動運動は, labetalol の濃度が 10^{-6} g/ml 以下では影響をうけなかった. 5×10^{-6} g/ml では, 収縮の頻度がやや減少し, 弛緩する傾向を示した (Fig. 3 A). 薬物の濃度を 2×10^{-4} g/ml に高めると, Fig. 3 B に示したごとく, 著しい自動運動の抑制が認められた. このような抑制は, Tyrode 液による洗滌で消失し, ほぼ labetalol 投与前の状態に回復した.

3.2.2 モルモット摘出回腸

Acetylcholine の濃度作用曲線を, labetalol は 5×10^{-5} g/ml の濃度で右方移動させなかったが, 最大収縮を約 20% 低下させた (Fig. 4 A). Histamine の濃度作用曲線は, 5×10^{-7} g/ml の labetalol で右方に移動した (Fig. 4 B).

電氣的に経壁刺激を加えたモルモット摘出回腸の収縮は, labetalol の濃度が 10^{-6} g/ml 以上では抑制された

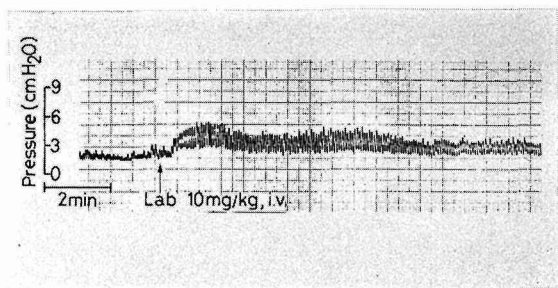


Fig. 2 Effect of labetalol on intraluminal pressure of rabbit intestine.

Labetalol (Lab) was given into the rabbit femoral vein.

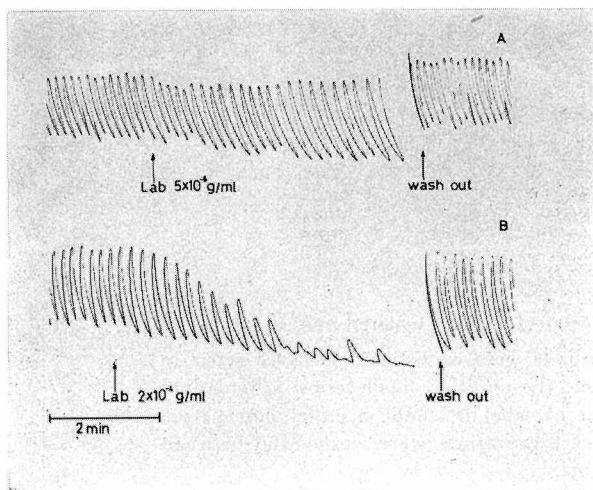


Fig. 3 Effect of labetalol on motility of isolated rabbit ileum.

(Fig. 5). 同時に観察した nicotine (1×10^{-6} g/ml), histamine (1×10^{-7} g/ml) および acetylcholine (1×10^{-8} g/ml) による収縮も、この濃度の labetalol によりいずれも抑制された。

3.3 唾液分泌

Labetalol 10 mg/kg をマウス尾静脈内に投与すると、16 例中 8 例に約 3 時間持続する唾液の分泌亢進が認められた (Fig. 6)。しかし、1 mg/kg の投与量では、15 例中 2 例に弱い分泌増加が認められたにすぎなかった。

3.4 胃液分泌

Labetalol 10 mg/kg の静脈内投与は、Shay ラットの胃液分泌量ならびに総酸度に関して何等影響を与えなかった (Table 3)。しかし、histamine 50 mg/kg (s.c.) によって惹き起こされる胃液分泌の亢進を、labetalol 10 mg/kg は完全に抑えた。また、総酸度の上昇も同様に抑えられた。

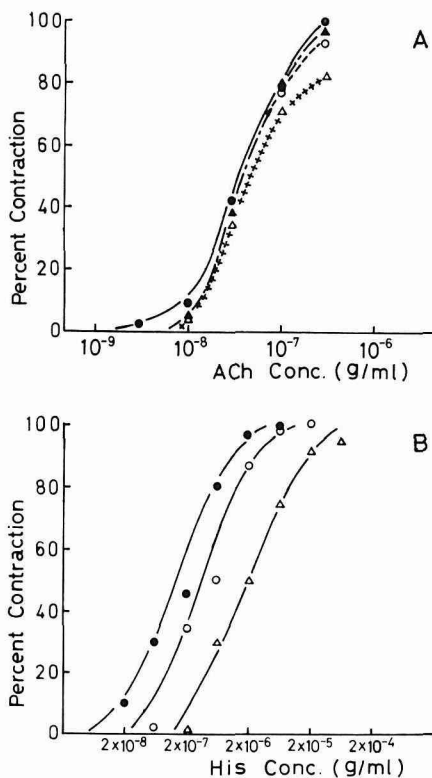


Fig. 4 Dose response curves of acetylcholine (ACh) and histamine (His) for contraction of isolated guinea-pig ileum in the absence and the presence of labetalol.

A: labetalol (●—●: absence, ▲—▲: 5×10^{-7} g/ml, ○—○: 5×10^{-6} g/ml, △—△: 5×10^{-5} g/ml).
B: Labetalol (●—●: absence, ○—○: 5×10^{-7} g/ml, △—△: 5×10^{-6} g/ml).

3.5 胆汁分泌

Labetalol 200 mg/kg を経口投与したラットで、24 時間後において測定した胆汁流出量および BSP の排泄能は、対照群に比して有意の差が認められなかった (Table 4)。また、labetalol 10 mg/kg の静脈内投与によっても、同様に胆汁流出量および BSP 排泄量について対照群との間に有意の差を認めなかった。

4 考 按

Labetalol の投与量が比較的大量の時には、経口、静脈内投与いずれの場合にも、マウスの消化管内容の移動を遅延させた (Table 1)。ウサギ摘出回腸において、Fig. 3 A, B に示したごとく、labetalol により平滑筋の緊張低下と自動運動の抑制を起こしたことは、これらの現象が消化管内の移動の遅延に密接な関係をもっていることを推測させ

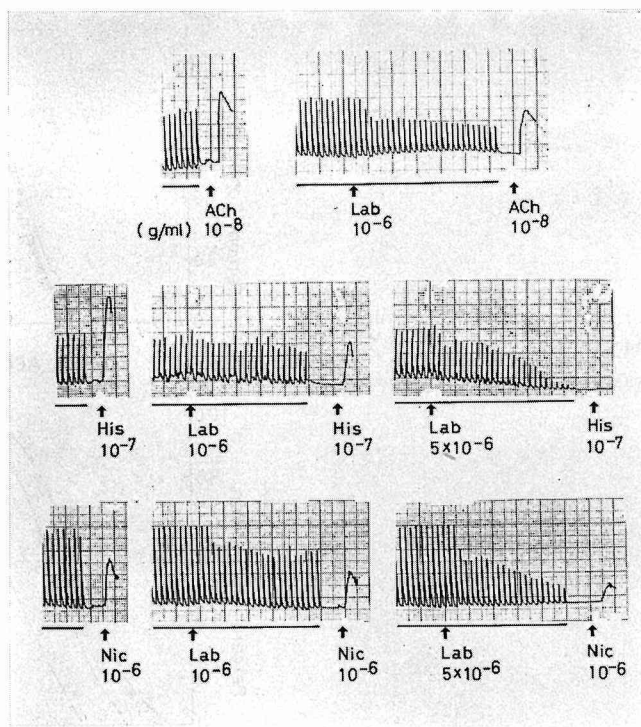


Fig. 5 Inhibitory effects of labetalol on contraction of isolated guinea-pig ileum.

The upper, middle and lower recordings were carried out in three separate experiments. Horizontal bars represent the duration of electrical stimulation. Each arrow shows the administration of labetalol (Lab), acetylcholine (ACh), histamine (His) and nicotine (Nic). The preparations were washed out between each record with fresh Tyrode solution.

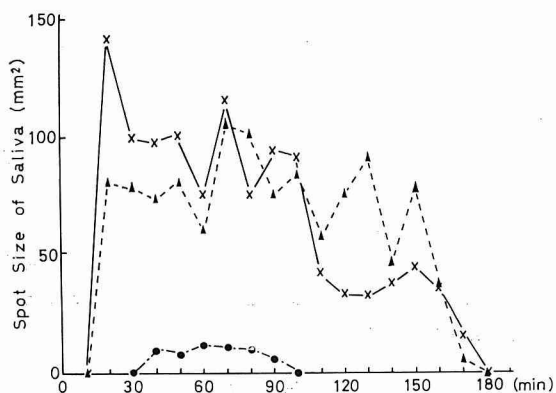


Fig. 6 Salivary responses to labetalol in mice.

Volumes of saliva were expressed as the size of spots caused with mouse saliva during a 5 min period. Labetalol was given into mouse tail vein at zero time.

Labetalol: ●—● 1 mg/kg, ▲-----▲: 10 mg/kg, ×—× 50 mg/kg.

る。この薬物が、直接平滑筋の弛緩を起こすことは、気管支平滑筋^{4,10)}、結腸紐^{4,11)}について認められている。本実験では、labetalol の存在下でモルモット回腸について、電氣的経壁刺激の効果と腸管平滑筋の収縮物質の効果とを同時に検討したところ、Fig. 5 に示したごとく、labetalol の筋弛緩作用は、非特異的に生ずることが明らかとなった。恐らくこの平滑筋弛緩作用には、labetalol の calcium 拮抗作用が関係しているものと考えられる^{4,11)}。

一方、消化管内の炭末移動を検討した実験で、移動が遅延した例では、胃の著しい膨満と多量の炭末の残留が認められた。この事実は、胃内容の小腸への流出が不充分であったことを示しているものと考えられ、胃幽門部の緊張状態の亢進がその一因として挙げられるかも知れない。組織学的には、この部分の輪状筋層は、縦走筋層よりも交感神経支配に富んでいる¹²⁾。この部分の輪状筋標本は、noradrenaline によって収縮し、低濃度 ($1 \times 10^{-8} \sim 1 \times 10^{-7}$ g/ml) の labetalol により noradrenaline の作用は増強された¹¹⁾。Doggrell and Paton¹³⁾ もラットの anococcy-

Table 3 *Effect of labetalol on gastric secretion in Shay's rats*

Treatment	Number of animals	Gastric juice (ml/kg)	p value	Total acid (m Eq/L)	p value
Exp. I					
Saline	5	5.28±0.78		81.58±14.51	
Labetalol 1 mg/kg (s.c.)	5	7.05±2.07		65.83± 6.29	
Labetalol 10 mg/kg (i.v.)	5	4.22±0.52		71.86±10.10	
Exp. II					
Saline	5	3.99±0.96		74.81± 8.76	
Histamine 50 mg/kg (s.c.)	5	17.39±1.52		123.99± 3.45	
Histamine 50 mg/kg (s.c.) plus Labetalol 10 mg/kg (i.v.)	5	5.98±1.62	<0.01	97.86± 6.36	<0.01

P values: histamine vs. histamine with labetalol.

Volume and total acid of gastric juice were measured on Shay's rats 4 hours after the ligation of pylorus in Exp. I and 2 hours after the administration of histamine or saline in Exp. II.

Values are Mean±SEM.

Table 4 *Effects of labetalol on bile flow and biliary BSP excretion in rats*

A. Bile flow (μ l/min/kg)

	Before BSP 0.5-0	After BSP 0-1	1-2	2-3	3-5 (hours)
Oral administration					
Control (0.25% Natrosol)	57.5±1.8	58.6±6.0	62.7±8.3	57.4±8.3	50.3±7.5
Labetalol 200 mg/kg	49.1±5.0	53.0±2.5	48.3±3.1	51.0±1.6	45.1±2.5
Intravenous administration					
Control (Saline)	60.5±8.2	63.8±5.4	58.1±4.2	58.9±2.9	56.4±1.6
Labetalol 10 mg/kg	62.0±3.0	66.2±8.4	49.9±5.1	48.3±3.2	45.2±4.2

Values are Mean±SEM (n=6).

B. Cumulative biliary excretion of BSP (mg/kg)

	Time after BSP (25 mg/kg) administration			
	1	2	3	5 (hours)
Oral administration				
Control (0.25% Natrosol)	19.11±0.94	20.70±0.97	21.01±0.99	21.22±0.99
Labetalol 200 mg/kg	18.73±1.20	19.49±1.17	19.75±1.14	19.88±1.13
Intravenous administration				
Control (Saline)	17.98±0.88	19.09±0.71	19.49±0.65	19.75±0.62
Labetalol 10 mg/kg	18.45±1.11	19.29±1.09	19.60±1.07	19.84±1.05

Values are Mean±SEM (n=6).

geus muscle について, labetalol が noradrenaline による収縮を増強すること,ならびに labetalol には, adrenergic nerve ending からの noradrenaline の放出を促したり, その reuptake を阻害する作用のあることを報告している. Labetalol の作用に関してこのような内因性

catecholamines との関係は, 摘出心房標本では否定されている⁴⁾が, 他方唾液腺では肯定する結果¹⁴⁾も得られているので, 幽門括約筋の緊張亢進も labetalol により起こる可能性が考えられる. しかし, labetalol の静注直後にラットの胃およびウサギ空腸で内圧が上昇したこと (Figs.

1, 2) から、括約筋における labetalol の上記の作用以外に、交感神経系の遮断による一時的な反射性の消化管緊張が起こったことも想像される。

Labetalol は、ラットの胃液分泌に対して、直接には影響を与えなかった (Table 3)。しかしながら、histamine による胃液分泌の増加は、labetalol によって明らかに抑えられた。 α -アドレナリン受容体の遮断薬の中には、histamine の H_1 -受容体刺激作用に対して抑制作用を有するものがある^{15,16)}。Labetalol についても、摘出回腸標本¹¹⁾や気管支平滑筋標本¹⁹⁾で histamine の作用に拮抗することが報告されているが、histamine の H_2 -受容体刺激に対する labetalol の阻止作用は、今のところ報告されていない。Histamine の胃液分泌作用は、 H_2 -受容体を介するものと考えられている¹⁷⁾ところから、labetalol が H_2 -受容体遮断作用を有する可能性はつよく、今後詳細に検討する必要がある。

Labetalol は、唾液分泌を促進することが認められた (Fig. 6)。Labetalol の経口投与によって唾液分泌が増加したことから、新保ら¹⁸⁾は、この薬物による局所刺激作用を考えたが、皮下、静脈、腹腔内注射によっても唾液分泌の促進が認められる³⁾ことから、labetalol は吸収されて間接的にこのような作用を起こす可能性が十分に考えられる^{13,14)}。しかし、マウスではこの labetalol の作用は個体差が大きく、かつ 1 mg/kg (i.v.) の投与では、ほとんど認められないことから、この薬物が治療に使用される上では余り問題にならないものと考えられた。

胆汁分泌および BSP 排泄能に関して、labetalol の経口ならびに静脈内投与は、いずれも対照に比して有意な変化を起こさなかった (Table 4)。したがって、labetalol が胆汁のうっ滞や、あるいは胆汁分泌不足による消化管運動の減弱、吸収の障害を起こす可能性はないものと考えられた。

5 結 語

α および β アドレナリン受容体の遮断薬である labetalol が、消化器系の機能に与える影響を検討した。

(1) マウスの消化管内容の移動は、大量の labetalol の経口投与 (200 mg/kg) および静脈内投与 (10 mg/kg) により遅延した。この遅延は、摘出腸管を用いた実験結果から、主として labetalol による消化管平滑筋の非特異的な弛緩によるものと考えられた。

(2) Labetalol (10 mg/kg) の静脈内投与は、ラットの胃内圧およびウサギの空腸内圧の一時的な亢進を起こした。

(3) Labetalol の静脈内投与 (10 mg/kg) は、Shay ラットの胃液分泌量に影響をおよぼさなかったが、histamine

によるラット胃液分泌の亢進に対しては拮抗した。この抗ヒスタミン作用は、摘出モルモット回腸でも認められた。

(4) Labetalol (10 mg/kg, i.v.) の投与は、マウスの唾液分泌を増加させた。

(5) Labetalol は胆汁分泌、BSP 排泄には影響をおよぼさなかった。

以上のごとく、labetalol は従来報告されてきた α および β アドレナリン受容体の遮断作用に加えて、平滑筋弛緩作用、唾液分泌促進作用および抗ヒスタミン作用を有する可能性が明らかとなった。

稿を終えるにあたり、種々御教示をたまわりました東日本学園大学薬学部 田辺恒義教授に謝意を表します。本実験に使用した labetalol は、新日本実業 (株) より提供を受けた。

文 献

1. Farmer, J. B., Kennedy, I., Levy, G. P. and Marshall, R. J.: Pharmacology of AH 5158: a drug which blocks both α - and β -adrenoceptors. *Br. J. Pharmac.* **45**, 660-675 (1972).
2. Brittain, R. T. and Levy, G. P.: A review of the animal pharmacology of labetalol, a combined α - and β -adrenoceptor-blocking drug. *Br. J. Clin. Pharmac.* **3** (Suppl.), 681-694 (1976).
3. 遠藤淳一郎, 竹村晴夫, 大鹿英世: マウスの唾液分泌におよぼす Labetalol の作用. *札幌医誌* **49**, 27-33 (1980).
4. 片野由美, 武田敬介, 仲川義人, 橋本豊三, 仲沢幹雄, 今井昭一, 塚田徳昌, 大島居健: Labetalol の α および β 遮断作用と冠循環, 心機能, 心筋エネルギー代謝に対する作用について. *日薬理誌* **74**, 819-832 (1978).
5. Kennedy, I. and Levy, G. P.: Combined α - and β -adrenoceptor blocking drug AH 5158: further studies on α -adrenoceptor blockade in anaesthetized animals. *Br. J. Pharmac.* **53**, 585-592 (1975).
6. Paton, W. D. M.: The response of the guinea-pig ileum to electrical stimulation by coaxial electrodes. *J. Physiol., Lond.* **127**, 40p-41p (1955).
7. Richter, W.: Estimation of anticholinergic drug effects in mice by antagonism against pilocarpine-induced salivation. *Acta Pharmacol. Toxicol.* **24**, 243-245 (1966).
8. Shay, H., Sun, D. C. H. and Gruenstein, M.: A quantitative method for measuring spontaneous gastric secretion in the rat. *Gastroenterology* **26**, 906-913 (1954).
9. 藤井暢三, 操 担道: 臨床医学検査法 — その手ほどきから — 上巻, 38-41, 南山堂, 東京 (1953).

10. Kameda, H., Monma, Y., Okuoka, Y. and Tanabe, T.: Studies on the relaxing effects of labetalol on tracheal muscles in guinea-pigs. *Jpn. J. Pharmacol.* **28** (Suppl.), 78p (1978).
11. 竹村晴夫, 八田慎一, 大鹿英世, 田中 護: 消化管平滑筋に対する Labetalol の作用について. *日薬理誌* **74**, 62p (1978).
12. Daniel, E. E.: A conceptual analysis of the pharmacology of gastrointestinal motility. In: *International encyclopedia of pharmacology and therapeutics*. Section 39 (a) Vol. II, Ed. by Holton P., Pergamon Press, Oxford (1973).
13. Doggrell, S. A. and Paton, D. M.: Release of noradrenaline by labetalol in the rat anococcygeus muscle. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **305**, 103-108 (1978).
14. 遠藤淳一郎, 大鹿英世: Isoproterenol によるラット耳下腺 α -amylase 分泌に対する Labetalol の増強作用の機序. *札幌医誌* **49**, 330-338 (1980).
15. Alps, B. J., Hill, M., Johnson, E. S. and Wilson, A. B.: Autonomic blocking properties of Wy 21901. *Br. J. Pharmac.* **40**, 153p (1970).
16. Birmingham, A. T. and Szolcsányi, L.: Competitive blockade of adrenergic α -receptors and histamine receptors by thymoxamine. *J. Pharm. Pharmac.* **17**, 449-458 (1965).
17. Black, J. W., Duncan, W. A. M., Durant, C. J., Ganellin, C. R. and Parsons, E. M.: Definition and antagonism of histamine H_2 -receptors. *Nature* **236**, 385-390 (1972).
18. 新保幸太郎, 富樫広子, 横井裕子, 藤原早苗, 堅田治子, 田辺恒義: α -, β -Adrenoceptor-blocking Agent Labetalol の一般毒性について. 第一報 急性毒性. *北海道医誌* **53**, 15-21 (1978).